TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur Roger MANDOUL





BORDEAUX
IMPRIMERIE MODERNE — A. DESTOUT Aîné
139, Rue Sainte-Catherine & 8, Rue Paul-Bert
—
1939

A Monsieur le Professeur Debré
Respectueux hommage
Dr Rivaudand

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES



TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur Roger MANDOUL

ASSISTANT DE ZOOLOGIE ET PARASITOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Né à TALENCE (Gironde), le 4 Juillet 1909



BORDEAUX
IMPRIMERIE MODERNE — A. DESTOUT Aîné
139, Rue Sainte-Catherine & 8, Rue Paul-Bert

—

1939



TITRES UNIVERSITAIRES

Bachelier de l'Enseignement Secondaire :
Baccalauréat Latin-Grec, Bordeaux 1926.
Baccalauréat Philosophie, Bordeaux 1927.

Certificat d'Etudes Physiques, Chimiques et Naturelles, Bordeaux, 1928.

Doctorat en Médecine — Thèse de Bordeaux, 1934.

Diplôme de Médecin colonial de l'Université de Bordeaux, 1934

Médecin breveté de la Marine marchande, 1934.

Licence de Sciences :
Certificat d'Etudes supérieures de Botanique, Faculté des Sciences de Bordeaux, 1937.
Certificat d'Etudes supérieures de Zoologie, Faculté des Sciences de Bordeaux, 1938.

TITRES HOSPITALIERS

Externe des Hôpitaux de Bordeaux, 1930.

RÉCOMPENSES

Lauréat des Hôpitaux de Bordeaux :
Médaille de bronze, 1932.
Prix Lore-Marquet, 1934.

Lauréat de la Faculté de Médecine de Bordeaux :
Prix de Médecine coloniale et d'Etudes exotiques.
Médaille d'argent, 1935

FONCTIONS UNIVERSITAIRES

Préparateur bénévole au Laboratoire de Zoologie et Parasitologie, 1929 et 1930.

Délégué dans l'emploi de Préparateur au Laboratoire de Zoologie et de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Bordeaux, 1931.

Maintenu dans ces fonctions, 1932 et 1933.

Chargé des fonctions d'Assistant stagiaire des Travaux pratiques de Zoologie et Parasitologie, 1934.

Prorogé dans les mêmes fonctions, 1935.

Assistant titulaire de Zoologie et Parasitologie, 1936.

Ancienneté dans le Laboratoire : de 1929 à ce jour.

Inscrit sur la liste d'aptitudes aux fonctions de Chef des Travaux (Comité Consultatif, 17 avril 1939).

ENSEIGNEMENT

1° Travaux pratiques :

Dans les différentes fonctions universitaires énumérées ci-dessus, que j'ai occupées de 1929 à ce jour, j'ai collaboré aux enseignements pratiques suivants :

Travaux pratiques de Microbiologie :

Pharmacie 4me année, 1929-1939.

Travaux pratiques de Parasitologie :

Médecine 3me année, 1929-1939.

Travaux pratiques de Parasitologie :

Pharmacie 3me année, 1929-1939.

Travaux pratiques de Parasitologie de l'Enseignement de Médecine coloniale, 1929-1939

Travaux pratiques de Bactériologie de l'Enseignement de Chirurgie dentaire, 1929-1939

2° Conférences :

En qualité d'Assistant, depuis 1934, j'ai été appelé à faire les conférences préparatoires aux Travaux pratiques de :

Microbiologie aux étudiants en Pharmacie 4me année, 1934-1939,

Parasitologie aux étudiants en Médecine 3me année, 1934-1939.

Parasitologie exotique aux étudiants de l'Enseignement de Médecine coloniale, 1934-1939.

Parasitologie et plus spécialement de *Coprologie* aux étudiants en Pharmacie de 3me année, 1934-1939.

Bactériologie aux étudiants de l'Enseignement de Chirurgie dentaire, 1934-1939.

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre titulaire de la Société de Biologie de Bordeaux.

Membre de la Société Zoologique de France.

Membre de la Société scientifique d'Arcachon.

Membre de la Société de Zoologie agricole de Bordeaux

Membre de la Société d'Hydrologie et Climatologie de Bordeaux.

STAGES DANS LES LABORATOIRES DE RECHERCHES

Laboratoire d'hygiène de la Faculté de Médecine de Bordeaux : Sanatorium de Feuillas, Professeur E. Leuret, 1932-1933.

Laboratoire de Chimie biologique de la Faculté de Médecine de Bordeaux, Professeur M. Machebœuf, 1er novembre 1938 à ce jour.

Laboratoire de la Société Biologique d'Arcachon et Laboratoire maritime de l'Ecole des Hautes-Etudes, Professeur R. Sigalas, plusieurs séjours en 1936, 1937, 1938.

TITRES MILITAIRES

Sous les drapeaux d'octobre 1933 à octobre 1934.

Maroc : Campagne de l'Anti-Atlas (Ambulance n° 2).

Médecin auxiliaire, 1934.

Médecin sous-lieutenant, 1934.

Médecin lieutenant de réserve, 1938.

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

---

1. Le Service de Santé en campagne au Maroc. L'ambulance n° 2, pendant les opérations de l'Anti-Atlas en 1934. (Thèse de Bordeaux, 1934.)

2. Les " Serpentarios " de l'Institut Sérothérapique de Butantan (Brésil). *Journal de Méd. de Bordeaux*, 10 octobre 1936.

3. A propos des Serpents du Brésil. *Journal de Méd. de Bordeaux*, 17 Octobre 1936.

4. Lutte contre l'ophidisme en République Argentine. *J. de Zool. Agricole*, n° 9, septembre 1938.

5. Capture à Arcachon de " Zeugopterus punctatus " Bloch (avec R. Sigalas) *Bull. de la Station Biol. d'Arcachon* t. XXXV, 1938.

6. Que faut-il penser de la lambliose? Les localisations des lamblias, leurs possibilités pathogènes. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 21 Janvier 1939.

7. L'ankylostomose rurale est-elle un danger pour nos campagnes? *Journal de Zoologie Agricole*, n° 2, février 1939.

8. Eléments de coprologie pratique. *Bull. Soc. de Pharmacie de Bordeaux*, Fasc. I et II 1939.

9. A propos de la toxicité des extraits d'Ascaris. (avec M. Machebœuf) *C. R. Soc. Biol. de Bordeaux*, 8 février 1939.

10. **Étude comparative de la toxicité des extraits d'Ascaris et de Tœnia.** *C. R. Société Biologique de Bordeaux*, 8 février 1939.

11. **Le prurit vulvaire d'origine parasitaire.** (avec H. MANDOUL). Communication aux " Journées gynécologiques de Bordeaux ", 11 et 12 mars 1939.

12. **Tentative d'isolement de la substance toxique contenue dans les extraits d'Ascaris. Quelques observations au sujet des propriétés de cette substance.** (avec M. MACHEBOEUF). *C. R. Société Biologique de Bordeaux*, 15 mars 1939.

13. **Recherches sur les propriétés biologiques de la substance toxique contenue chez Ascaris megalocephala.** *C. R. Société Biologique de Bordeaux*, 15 mars 1939.

14. **Recherches sur la toxicité des Douves.** *C. R. Société Biologique de Bordeaux*, 15 mars 1939.

15. **Quelques considérations sur le " Darmous "** (avec X.-J. DUBECQ) *Revue de Stomatologie*, mars 1939.

16. **Recherches récentes et opinions nouvelles sur la toxicité des Helminthes.** *Annales de Parasitologie*, mai 1939.

17. **Précis de Parasitologie humaine.** (Collection Testut, P. VERDUN-H. MANDOUL, Doin éditeur, 4me édition, mai 1939. Avec la collaboration du Docteur R. MANDOUL.)

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

ZOOLOGIE

ET

HISTOIRE NATURELLE MÉDICALE

Les « serpentarios » de l'Institut sérothérapique de Butantan (Brésil). *Journal de médecine de Bordeaux*, 10 octobre 1936.

A propos des serpents du Brésil. *Journal de médecine de Bordeaux*, 17 octobre 1936.

Au cours d'un voyage en Amérique du Sud, j'ai eu l'occasion d'étudier à l'Institut de Butantan même, la faune ophidienne du Brésil. Les documents scientifiques que j'ai pu rassembler ainsi, ont fait l'objet de ce travail. J'ai souligné l'opposition qui se manifeste au point de vue clinique, entre le syndrome provoqué par le venin du *Crotalus terrificus* Laurentius et celui provoqué par le venin des divers Bothrops : *B. Jararaca* Wied, *B. atrox* L., *B. jararacussu* Lacerda, *B. alternata* Duméril et Bibron, *B. neuwiedii* Wagler, *B. neglecta* Amaral, etc. Cette opposition est particulièrement importante à signaler, car il s'agit d'ophidiens appartenant tous à la famille des Vipéridés.

Le venin de Crotale est neurotrope et provoque l'apparition de signes généraux de haute gravité aboutissant rapidement à la mort dans l'algidité. Le venin du type bothropique est au contraire phlogogène et hémorragipare. Il déclanche des

phénomènes locaux intenses, suivis ultérieurement en cas de survie, d'un sphacèle étendu et profond, traduisant la puissance protéolytique du venin. Les sérums spécifiques anticrotaliques au antibothropiques ou même le sérum polyvalent de l'Institut de Butantan constituent une thérapeutique parfaitement sûre, à la condition d'être injectés précocement.

La lutte contre l'ophidisme en République Argentine. *Journal de Zoologie agricole*, n° 9, septembre 1938.

La faune ophidienne d'Argentine ne renferme que trois espèces de Solénoglyphes jouant un rôle social important : *Crotalus terrificus*, *Bothrops alternata* et *Bothrops neuwiedii*. L'Institut bactériologique de Buenos-Aires assure la fabrication d'un sérum trivalent. Ce sérum est concentré et purifié par précipitation de la fraction des globulines : ses résultats thérapeutiques sont excellents.

Capture à Arcachon de « Zeugopterus punctatus » Bloch (avec R. Sigalas). *Bulletin de la Station Biologique d'Arcachon*, t. XXXV, 1938.

L'étude et l'identification de *Zeugopterus punctatus* ont été faites à la Station Biologique d'Arcachon. Ce Pleuronecte est un hôte habituel des rochers bretons; il vit dans la zone des Laminaires, parmi les blocs roulés, tapissés d'algues calcaires. Le bassin d'Arcachon, sablonneux par excellence, ne l'avait, semble-t-il, jamais hébergé. Cet exemplaire a été pêché d'ailleurs dans le seul endroit du bassin où se trouvent des roches artificielles, que l'on savait déjà abriter quelques autres spécimens de la faune rocheuse.



PARASITOLOGIE

Précis de Parasitologie humaine (P. Verdun - H. Mandoul) (sous presse). Collection Testut. Doin éditeur, 4e édition, Paris 1939 (avec la collaboration du docteur R. Mandoul).

A titre de collaborateur du Professeur Mandoul, j'ai participé à la mise sur pied de la quatrième édition du *Précis de Parasitologie* de la collection Testut. Cette nouvelle édition est entièrement renouvelée dans son esprit et dans sa forme et s'est enrichie de figures originales. Son titre, « Parasites et Maladies parasitaires », en souligne le sens et en trace le plan. J'ai été chargé plus spécialement de reprendre les chapitres concernant les Helminthes et les Champignons des Teignes.

Eléments de coprologie pratique. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, fascicule I et II, 1939.

Continuant une tradition du Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Bordeaux, je me suis particulièrement attaché, depuis quelques années, aux recherches coprologiques. Au cours de conférences et de manipulations, je me suis efforcé d'y intéresser aussi les élèves, étudiants en médecine ou en pharmacie. Pour faciliter une initiation toujours délicate, j'ai pensé faire œuvre utile en recueillant et rassemblant pour eux, après les avoir éprouvées, des techniques simples, mais suffisantes cependant pour assurer correctement un examen de selles complet. Mon choix a été guidé par les résultats que j'ai obtenu moi-même de ces diverses méthodes. Dans ces notes, j'ai envisagé tout d'abord la recherche des éléments figurés, résidus alimentaires ou produits d'origine intestinale

en précisant leur aspect morphologique, macroscopique ou microscopique, et la signification normale ou pathologique que l'on doit attribuer à leur découverte. Quelques-unes des principales techniques de recherche des substances dissoutes ont été décrites ensuite.

La deuxième partie de ce travail a été réservée à l'exposé des méthodes générales ou spéciales qui permettent de mettre en évidence les agents animés parasites de l'intestin : bactéries, protozoaires, helminthes.

Que faut-il penser de la lambliose? Les localisations des lamblias, leurs possibilités pathogènes. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 21 janvier 1939.

La découverte, au cours des examens de selles de kystes de *Giardia intestinalis* chez une série de malades, m'a incité à parcourir l'abondante littérature sur la question de la lambliose. J'ai été frappé, au cours de ces recherches bibliographiques, par l'étendue et la diversité du pouvoir pathogène qui a été attribué en clinique à ces flagellés; il m'a paru que, dans bien des cas, on a prêté une étiologie lamblienne à des affections de toutes natures dont l'étiologie véritable demeurait mystérieuse. Or, ce que nous savons de la biologie du parasite, les indications qui nous sont fournies par les données expérimentales ou comparatives, ne permettent pas, dans l'état actuel de nos connaissances, d'admettre pour ce flagellé des localisations et des possibilités pathogènes aussi étendues. J'ai donc entrepris une étude historique et critique de la question de la lambliose; cette étude a fait l'objet du présent mémoire. Ne retenant que les faits rigoureusement acquis et contrôlés, je me suis efforcé de préciser les limites de ces localisations et le caractère des processus pathologiques qui en découlent.

Les lamblias doivent être considérés comme des hôtes relativement fréquents de l'intestin grêle et plus précisément du duodénum. Ils se comportent, tantôt comme des saprophytes

bien tolérés, tantôt comme des agents pathogènes sans que les raisons de ces variations soient nettement établies. Un syndrome entéritique pur, la diarrhée lamblienne, apparaît fréquemment, mais non pas fatalement. L'invasion des voies biliaires par migration parasitaire ascendante est rare. Aussi la vésicule biliaire ne peut pas être considérée comme un « réservoir à Giardia », non plus comme un lieu d'habitat normal du parasite. La présence des flagellés dans la bile B ne révèle en rien une localisation vésiculaire. Dans les cas avérés de localisation vésiculaire, le rôle pathogène du flagellé apparaît fort modeste. Pour ces raisons, la cholécystectomie ne peut pas constituer une thérapeutique de la lambliose. On peut admettre, cependant, que la présence d'un grand nombre de lamblias dans le duodénum peut engendrer par action réflexe à distance, des troubles hépatiques ou vésiculaires. L'existence d'une dysenterie lamblienne pure est très improbable. La possibilité même de la localisation des lamblias au niveau du gros intestin doit être mise en doute, car beaucoup de colites, dites lambliennes, ont, en réalité, une étiologie amibienne méconnue.

Le prurit vulvaire d'origine parasitaire (avec H. Mandoul). Communication aux Journées Gynécologiques de Bordeaux, 11 et 12 mars 1939.

Laissant de côté l'acare de la gale, le phtirius du pubis et l'oxyure vermiculaire, parasites bien connus, nous nous sommes attachés, dans ce travail, à mettre en lumière le rôle étiologique dans le prurit vulvaire du muguet vulvo-vaginal qui passe souvent inaperçu, et du *Trichomonas vaginalis*, dont le pouvoir pathogène a été discuté.

Le muguet vulvo-vaginal est un accident fréquent au cours de la grossesse. Sa fréquence particulière chez la femme gravide, que l'on retrouve à un degré moindre chez la femme atteinte de leucorrhée paraît dû à l'hypersécrétion des glandes à mucus. Le mucus, en effet, est une gluco-protéide; au con-

tact de la flore microbienne protéolytique du vagin, ce corps complexe est désintégré avec libération des hydrates de carbone et légère acidification du milieu. La levure trouve donc là des conditions identiques à celles qui président à son développement dans le milieu buccal. En dehors de l'exsudat crémeux caractéristique, tapissant la muqueuse d'une façon plus ou moins complète, la sensation de brûlure et le prurit constituent des signes importants de diagnostic. Le médicament le plus actif, paraît être l'azotate d'argent en injection vaginale à 1 p. 2.000.

Le *Trichomonas vaginalis* a été incriminé comme agent étiologique de la vaginite aiguë, et la réalisation expérimentale de l'affection a été faite (Rodecurt), à l'aide de cultures mises au contact de la muqueuse saine. Cependant, l'action pathogène du *Trichomonas vaginalis* reste discutée, et aussi son identité avec le *Trichomonas intestinalis*. D'ordinaire, on ne trouve pas chez les femmes atteintes de vaginite à *Trichomonas*, de parisitisme intestinal de cette nature. Cette vaginite présente des formes aiguës, subaiguës et chroniques. L'écoulement est caractérisé par des pertes purulentes, abondantes, liquides, spumeuses, irritantes, provoquant le prurit vulvaire. Le meilleur traitement paraît être l'introduction *in situ* de comprimés de Stovarsol et l'administration bi-quotidienne d'injections de solution salée hypertonique à 25 p. 100 chauffée à 37°, traitement prolongé pendant une dizaine de jours.

L'ankylostomose rurale est-elle un danger pour nos campagnes? *Journal de Zoologie agricole*, février 1939.

Dans un article de vulgarisation, j'ai attiré l'attention sur l'ankylostomose rurale connue déjà en Italie, et qui a été signalée en France dans la région du Sud-Est, par le Professeur Joyeux. Il était intéressant d'indiquer si les conditions climatériques offertes par nos campagnes, pouvaient permettre l'expansion de cette forme d'ankylostomose, limitée jusqu'ici aux pays chauds.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LES EXTRAITS HELMINTHIQUES

A propos de la toxicité des extraits d'Ascaris (avec M. Machebœuf). *C. R. Soc. de Biologie de Bordeaux*, 8 février 1939.

Etude comparative de la toxicité des extraits d'Ascaris et de Tœnia. *C. R. Soc. de Biologie de Bordeaux*, 8 février 1939.

Tentative d'isolement de la substance toxique contenue dans les extraits d'Ascaris. Quelques observations au sujet des propriétés de cette substance (avec M. Machebœuf). *C. R. Soc. de Biologie de Bordeaux*, 15 mars 1939.

Recherches sur les propriétés biologiques de la substance toxique contenue chez *Ascaris megalocephala*. *C. R. Société de Biologie de Bordeaux*, 15 mars 1939.

Recherches sur la toxicité des Douves. *C. R. Société de Biologie de Bordeaux*, 15 mars 1939.

Recherches récentes et opinions nouvelles sur la toxicité des Helminthes. *Annales de Parasitologie*, mai 1939.

Dès 1932, j'ai entrepris des recherches expérimentales sur la toxicité des extraits helminthiques. Cette question a suscité depuis 1900, un nombre considérable de travaux, et les auteurs se sont livrés, comme en champ clos, une bataille toujours indécise. Citons parmi eux : Messineo et Calamida, Mingazzini, Cao, Weiland, Boycott, Jammes et H. Mandoul, Altaria, Le Dantec, Leroy, Weinberg et ses élèves, Shimamura et Fujii, Simonin, etc.

Les résultats obtenus ont été souvent discordants : certains ont nié la toxicité de ces extraits, toxicité affirmée par d'autres; ces opinions divergentes sont basées sur des expériences contradictoires. Il m'apparaît, actuellement, que les modes fort divers de préparation ou d'utilisation des produits ver-

mineux, expliquent en grande partie ces divergences. Mes recherches expérimentales poursuivies, d'une part, au Laboratoire de Parasitologie, et pour lesquelles, d'autre part, le Professeur E. Leuret, avait bien voulu m'ouvrir son service du Sanatorium de Feuillas, se sont heurtées tout d'abord aux mêmes difficultés qu'avaient rencontrées mes prédécesseurs. En présence de résultats discutables, je n'ai pas cru devoir faire de publications.

Reprenant ce travail, interrompu par un séjour d'un an au Maroc, j'ai eu la bonne fortune, grâce à mon Maître, le Professeur M. Machebœuf, de pouvoir utiliser dans ces recherches des techniques biochimiques nouvelles qui, dès maintenant, me permettent d'apporter des résultats intéressants.

A. - RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA TOXICITÉ DES EXTRAITS DE NÉMATODES

a) *Action toxique mortelle pour le cobaye de l'extrait trichloracétique d'*Ascaris megalocephala.

Leroy, en 1910, puis Simonin, en 1920, ont signalé la forte toxicité du liquide péri-entérique d'*Ascaris megalocephala*. Simonin, injectant 1 centimètre cube de ce liquide par voie endoveineuse à des lapins, provoqua leur mort en trois ou quatre minutes. Nous avons cherché à nous renseigner sur la nature de la substance active contenue dans ces Nématodes. Nous avons utilisé comme matière première *Ascaris megalocephala*, récolté aux abattoirs dans l'intestin des chevaux. Dès leur récolte, les vers furent lavés avec soin.

Nous avons, tout d'abord, cherché à savoir si la toxicité était le fait d'un protéide ou d'une substance rappelant, par ses propriétés de précipitation, une toxine telle que les exotoxines microbiennes ou les phytotoxines. Pour cela, nous avons haché des vers en faisant tomber le hachis dans une solution à 8 p. 100 d'acide trichloracétique qui, on le sait, précipite les protéides à poids moléculaire élevé, et aussi

toutes les exotoxines microbiennes. Le poids de solution trichloracétique utilisé, était égal au poids de vers mis en œuvre; après mélange, la concentration en acide trichloracétique était donc 4 p. 100 environ. Le tout fut agité pendant trois heures dans un agitateur à secousses, avec des billes de verre, de façon à broyer finement tous les fragments tissulaires. Par centrifugation, nous avons ensuite éliminé les substances insolubles, et nous avons obtenu un liquide contenant les substances hydrosolubles, non précipitables par l'acide trichloracétique. Cette solution était riche en acide trichloracétique que nous avons éliminé : pour cela, nous avons placé le liquide dans un sac dyaliseur en collodion, muni d'un dispositif permettant de maintenir le contenu du sac sous une pression réglable, afin d'empêcher la dilution par endosmose. La dyalyse fut, pendant quarante-huit heures, effectuée vis-à-vis d'eau courante; elle fut ensuite poursuivie pendant vingt-quatre heures vis-à-vis d'une solution à 9 p. 100 de chlorure de sodium, afin que notre liquide soit isotonique par rapport au sang des animaux d'expérience. Le liquide obtenu était fortement opalescent; nous avons vérifié que cette opalescence était due à sa forte teneur en glycogène (réaction à l'iode et précipitation du glycogène par l'alcool à 50°, puis hydrolyse et identification du glucose) Le pH du liquide était 6,5; notre dialyse avait totalement éliminé l'acide trichloracétique. Nous avons étudié la toxicité de notre préparation chez le cobaye. Si l'on injecte 1 centimètre cube dans la veine saphène ou dans le cœur d'un cobaye, l'animal ne présente aucun symptôme bien net. Après une injection de 1 cm^3 5, l'animal manifeste, pendant quelques minutes, un choc assez net, mais se rétablit très vite et définitivement. Si, par contre, on injecte 1,8 ou 2 centimètres cubes de liquide à un cobaye de 600 grammes, on voit, après deux ou trois minutes, l'animal présenter la série des symptômes qui se manifestent habituellement chez le cobaye au cours d'un choc anaphylactique mortel : éternuements, grattage du nez, soubresauts, chute sur le côté, convulsions, mouvements inspiratoires violents, puis mort entre

la troisième et la cinquième minute après l'injection. Il s'agit bien entendu d'animaux neufs, n'ayant reçu aucune injection antérieure de produits vermineux. La dose mortelle de liquide correspond à peu près à 1 gramme d'helminthe. Nous avons vérifié que le choc n'était pas simplement dû à la présence de glycogène ou de substances colloïdales; pour cela, nous avons précipité le glycogène par addition d'alcool : il ne restait plus de substances colloïdales dans le liquide surnageant; nous avons remis le précipité en solution dans de l'eau isotonique, et nous l'avons injecté sans constater de choc.

Nous pouvons conclure qu'il existe bien chez *Ascaris megalocephala*, une substance toxique pour le cobaye, substance soluble dans l'acide trichloracétique à 4 p. 100, donc non constituée par des protéides à poids moléculaire élevé, tel que albumines ou globulines et, en tous cas, non comparable à une exotoxine microbienne, telle que la toxine diphtérique ou aux phytotoxines. L'extrait trichloracétique contient encore des protides à faible poids moléculaire (polypeptides), car il donne nettement les réactions du biuret, de Millon (tyrosine), et d'Adamkiewicz et Colle (tryptophane). Les substances qui donnent ces réactions ne sont pas précipitables avec le glycogène par l'alcool à 50°, ce sont donc des protides à faible poids moléculaire. Nous pouvons, en outre, conclure que la substance active ne traverse pas les membranes des dialyseurs en collodion. Il ne s'agit donc pas non plus d'une substance de très faible poids moléculaire, telle qu'une amine toxique voisine de l'histamine.

Un fait curieux est à noter : le choc produit par l'injection de cette substance rappelle en tous points un choc anaphylactique du cobaye; or, il s'agit d'une injection première sans aucune sensibilisation préalable. Bien plus, si l'animal n'a reçu qu'une dose légèrement inférieure à la dose mortelle capable de le tuer en cinq minutes, il survit sans présenter le moindre trouble dans les heures et dans les jours qui suivent. Il ne s'agit donc pas d'une substance dont les propriétés

seraient comparables à celles d'une des *endotoxines glucidolipidiques*, que Boivin et Mesrobeanu, ou bien Topley, ont pu mettre en évidence dans les Gram négatifs et qui sont, on le sait, solubles dans l'acide trichloracétique à 4 p. 100 et non dialysables. Ces substances, en effet, ne manifestent leur toxicité qu'après un certain nombre d'heures (période d'incubation), et la mort qu'elles provoquent ne survient pas avec la soudaineté qui caractérise la mort produite par notre extrait. Ces endotoxines glucidolipidiques, injectées à dose inframortelle, produisent, en outre, des troubles tardifs graves, ce qui n'est pas le cas pour l'extrait d'Ascaris, dont l'action toxique nous semble due simplement à une substance fortement hypotensive, et non à une toxine.

b) Tentative d'isolement de la substance toxique; quelques observations au sujet des propriétés de cette substance.

Notre extrait toxique, débarrassé des protéides par l'acide trichloracétique, puis privé secondairement de l'acide trichloracétique par dialyse, contenait du glycogène et des polypeptides. Nous avons tout d'abord cherché à débarrasser la substance toxique du glycogène qui l'accompagnait. Pour cela, notre solution toxique fut additionnée d'un volume égal d'alcool; le glycogène précipité fut recueilli par centrifugation; nous avons vérifié que le précipité du glycogène n'entraînait pas, en proportion notable, la substance toxique. En effet, si l'on remet ce glycogène en solution dans de l'eau isotonique, on obtient un liquide qui, injecté au cobaye en quantité correspondante à ce qui a été séparé de trois doses mortelles de l'extrait initial, ne provoque pas de symptôme pathologique. Nous avons, en outre, constaté que le glycogène, au cours de sa précipitation par l'alcool, n'entraîne pas en quantité décelable les polypeptides présents dans l'extrait toxique.

Nous avons cherché à vérifier que la précipitation du glycogène par l'alcool ne détruisait pas la substance toxique. Pour cela, nous avons étudié le liquide hydro-alcoolique débarrassé

de ce glycogène. L'alcool de ce liquide fut éliminé par dialyse sous pression, en réglant cette dernière de telle façon qu'à la fin de la dialyse, le volume du liquide obtenu corresponde au volume initial de notre extrait. Nous avons alors isotonisé une partie de ce liquide pour en étudier la toxicité; cette toxicité est manifeste pour le cobaye, mais nous devons noter qu'elle est un peu moins élevée que celle du liquide initial; la dose mortelle pour le cobaye était, pour le liquide initial, 2 centimètres cubes, tandis que 3 centimètres cubes du liquide final ne produisent qu'un choc très violent, mais non mortel. La perte partielle d'activité que nous constatons au cours de cette série d'opérations, pouvait résulter d'un léger entraînement par le précipité de glycogène, ou bien d'une légère perte par dialyse, ou bien d'une simple dénaturation de la substance toxique en fonction du temps. Nous avons donc étudié l'influence du vieillissement sur la toxicité de notre substance, et nous avons constaté que tous les extraits que nous avons préparés perdent progressivement et rapidement leur activité; même si on les conserve à la glacière, leur toxicité est négligeable après une huitaine de jours. La substance est fragile, et nous avons pu vérifier qu'elle est thermo-labile et qu'un chauffage de dix minutes à 100°, même à pH 7, provoque son inactivation totale. La fragilité de la substance toxique nous laisse peu d'espoir de parvenir à son identification chimique, car sa dénaturation évolue à une vitesse supérieure à celle des opérations d'isolement que nous avons pu mettre en œuvre. Nous pouvons, cependant, déjà affirmer qu'il s'agit d'une substance de très haute activité, et dont la dose minima mortelle correspond à un très faible poids de substance : en effet, nous avons soumis à l'évaporation une quantité connue de notre extrait toxique déjà débarrassé des protéides par l'acide trichloracétique, du glycogène par l'alcool à 50°, des sucres simples et des sels par dialyse, et nous avons constaté que ce liquide ne contenait que 2 mmgr. 0 de substances dissoutes pour la quantité correspondant à la dose mortelle pour le cobaye. Comme il est bien évident que la

substance active était loin d'être pure dans cet extrait, la quantité de cette substance qui suffit à provoquer la mort des cobayes,. est certainement très faible.

Nous avions déjà noté la présence, dans nos extraits toxiques, de polypeptides non précipitables par l'acide trichloracétique et non dialysable. Nous avons constaté que ces polypeptides ne sont pas précipités avec le glycogène par l'alcool à 50°, et que l'élimination du glycogène ne leur confère pas la propriété de traverser les dialyseurs. Ces polypeptides acompagnent donc toujours la substance toxique dans les opérations que nous lui avons fait subir. Il est possible que la propriété toxique appartienne à ces polypeptides, mais rien ne nous permet de l'affirmer. Il est en tout cas curieux de constater que les Ascarides contiennent des polypeptides non dialysables, donc de poids moléculaire relativement élevé et qui ne sont pas précipitables par l'acide trichloracétique, ni par l'alcool à 50°.

Rappelons qu'en 1916, les auteurs japonais T. Shimamura et H. Fujii, ont appelé *Ascaron* des albumoses toxiques extraites par eux d'Ascarides desséchés. Ces substances, qui sont probablement de simples produits d'autolyse, n'ont aucun rapport avec celles que nous étudions, dont la fragilité exclu toute possibilité de conservation dans des préparations desséchées d'Ascarides.

c) *Recherches sur les propriétés biologiques de la substance toxique contenue chez* **Ascaris megalocephala.**

Envisageant le point de vue biologique, nous avons voulu savoir s'il était possible de sensibiliser ou d'immuniser le cobaye par des injections répétées de notre extrait trichloracétique dialysé.

Dans une première série d'expériences, nous avons cherché si, vingt-trois jours après une injection préparante, à dose infra-mortelle, une deuxième injection de notre liquide toxique à faible dose cette fois, décelait une sensibilité de type ana-

phylactique, chez le cobaye ainsi préparé. Ces essais ont été négatifs; nous n'avons pas pu mettre en évidence de phénomène anaphylactique. Ces résultats ne sont pas en contradiction avec ceux qui ont été obtenus par M[me] Ciculesco-Mavromati, qui a démontré qu'une anaphylaxie vraie (transmissible), pouvait exister vis-à-vis du liquide péri-entérique d'Ascaris. En effet, nous avons étudié la substance toxique débarrassée des protéides par l'acide trichloracétique, tandis que cet auteur utilisait le liquide cœlomique total, qui contient en abondance des protéides pour lesquels il n'est pas surprenant que puisse exister un pouvoir anaphylactogène. La même remarque est valable au sujet des résultats obtenus par L. Morenas, qui a constaté le pouvoir anaphylactogène d'extraits aqueux glycérinés de Tœnia, riches, eux aussi, en protéides vermineux. Nous avons ensuite recherché s'il était possible de conférer au cobaye un certain degré d'immunité vis-à-vis de la substance toxique. Nous avons constaté que, trois semaines après l'injection d'une dose infra-mortelle, le cobaye résiste à une dose mortelle pour l'animal témoin. Dix jours après cette deuxième injection, il peut supporter une quantité d'extrait double de la dose mortelle pour le témoin. S'agit-il d'un phénomène d'immunité proprement dit ? Nous n'osons pas l'affirmer, car les animaux ont présenté après chaque injection des troubles extrêmement graves, dont ils ne se sont remis que très lentement. Il s'agit peut-être d'une simple accoutumance à la substance toxique. Les animaux ne résistent d'ailleurs pas à une dose nettement supérieure au double de la dose mortelle pour le témoin.

Nous avons poursuivi l'étude biologique de la substance toxique, en recherchant dans le sang des animaux qui l'ont reçue en injections, les modifications possibles de la formule leucocytaire, en particulier l'apparition de l'éosinophilie. Les examens hématologiques que nous avons pratiqués, n'ont jamais révélé d'éosinophilie nette.

Il nous avait semblé, d'autre part, que chez les cobayes tués par l'injection d'une dose mortelle d'extrait d'Ascaris,

le sang que l'on pouvait prélever dans le cœur ne se coagulait que très tardivement. Nous avons donc étudié le temps de coagulation du sang de cobaye ou de lapin mélangés *in vitro* avec notre extrait. Cette étude nous permet d'affirmer que tout au moins *in vitro*, notre extrait n'exerce aucun pouvoir anticoagulant : nous avons, en effet, prélevé par ponction cardiaque, 5 centimètres cubes de sang, dans une seringue contenant 1 centimètre cube d'extrait; la même opération a été renouvelée en remplaçant dans la seringue l'extrait vermineux par 1 centimètre cube d'eau physiologique. La coagulation s'est produite, dans les deux cas, entre la troisième et la quatrième minute.

Précisons que toutes les expériences que nous avons rapportées ont été effectuées sur des cobayes; ce point est important à signaler, car, chez le lapin, les résultats sont différents; en effet, le lapin est moins sensible que le cobaye à l'introduction dans le sang des substances toxiques contenues dans nos extraits d'*Ascaris megalocephala*.

d) ***Non toxicité pour le cobaye de l'extrait aqueux total* d'Ascaris megalocephala.**

Nous avons injecté à des cobayes du liquide péri-entérique d'*Ascaris megalocephala*, et nous avons constaté que la mort est obtenue en quatre minutes, par injection dans la saphène de 0 cm^3 7 de ce liquide. Cependant, l'extrait aqueux total d'*Ascaris megalocephala*, obtenu en broyant énergiquement les vers dans un poids égal d'eau physiologique, puis en éliminant les matières insolubles par centrifugation, ne tue pas le cobaye, même lorsque le volume injecté est de 3 centimètres cubes, c'est-à-dire correspond à 1 gr. 50 d'helminthe. Or, nous savons que l'extrait trichloracétique de un peu moins de 1 gramme d'Ascaris, suffit à tuer le cobaye en trois ou quatre minutes. Ces faits sont extrêmement intéressants, car ils nous mettent en mesure d'expliquer les divergences d'opinions des auteurs, sur la toxicité des Ascarides; ceux qui ont injecté le liquide cœlomique affirment cette toxicité; ceux qui

ont utilisé l'extrait aqueux, comme Jammes et H. Mandoul, l'ont niée. Il nous apparaît maintenant qu'une partie de la substance toxique des Ascarides, se trouve en liberté dans le liquide péri-entérique, tandis qu'une portion importante demeure fixée aux tissus. Dans l'extrait aqueux total, cette fraction toxique fixée aux cellules n'est libérée ni par le broyage mécanique, ni par l'eau physiologique et se trouve éliminée avec les particules non dissoutes au moment de la centrifugation. La dilution considérable que subit le liquide péri-entérique, seul élément toxique qui subsiste dans ce cas, lui ôte toute activité Au contraire, l'emploi d'un réactif approprié comme l'acide trichloracétique libère, grâce à son action coagulante des protéides, la fraction toxique tissulaire et confère ainsi à l'extrait, malgré la dilution, une activité considérable.

B. - RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA TOXICITÉ DES EXTRAITS DE CESTODES

Non toxicité pour le cobaye des extraits trichloracétique ou aqueux de Moniezia expansa

La présence chez *Ascaris megalocephala* d'une substance toxique pour le cobaye, une fois mise en évidence, il était intéressant de savoir si l'existence d'une telle substance était spécifique du genre Ascaris ou bien si l'on pouvait la déceler chez d'autres Helminthes parasites intestinaux, mais fort différents du point de vue zoologique. L'étude fut reprise en utilisant comme matière première *Moniezia expansa* du mouton, prélevé aux abattoirs. Les vers furent broyés au mortier avec un peu de sable, et traités par l'acide trichloracétique comme le furent les Ascaris. Le mélange fut soumis à la dialyse et le liquide obtenu injecté par voie endoveineuse à des cobayes qui ne présentèrent aucun trouble net, même lorsque la dose injectée était considérable et correspondait à 2,50 grammes de vers, soit 5 centimètres cubes d'extrait. Or, l'extrait préparé dans les mêmes conditions, à partir d'*Ascaris megalocephala*, tuait le cobaye à la dose de 2 cen-

timètres cubes, correspondant à 1 gramme de ce nématode. On peut donc conclure que la substance toxique pour le cobaye contenue chez *Ascaris megalocephala*, n'existe pas à dose appréciable chez *Moniezia expansa*. L'extrait trichloracétique de *Moniezia* contenait, comme celui d'Ascaris, d'importantes quantités de glycogène.

Simonin avait noté la forte toxicité pour le lapin des extraits aqueux de cucurbitains de *Tœnia saginata*, qu'il avait préparés en broyant simplement 1 gramme de cucurbitains dans 20 centimètres cubes d'eau physiologique. La dose mortelle de son extrait correspondait à 0,30 centigrammes de vers. Nous avons également préparé des extraits aqueux totaux de *Moniezia expansa*, en broyant les vers entiers dans de l'eau physiologique, et en éliminant par centrifugation les matières insolubles. L'extrait obtenu n'a pas tué le cobaye, même lorsque le volume injecté dans la veine saphène atteignait 3 centimètres cubes, c'est-à-dire correspondait à 1 gr. 50 d'helminthe. Ce résultat semble infirmer ceux de Simonin, mais il faut noter que, d'une part, nous opérions sur le cobaye et non sur le lapin, et que, d'autre part, nous utilisions la totalité du strobile de *Moniezia expansa*, et non pas seulement des proglottis mûrs de *Tœnia saginata*. Les conclusions de ces expériences non superposables, ne peuvent donc être opposées. De nouvelles recherches sont nécessaires dans cette voie.

Nous pouvons toutefois affirmer que *Moniezia expansa* ne contient pas à dose notable une substance toxique pour le cobaye, et soluble dans l'acide trichloracétique, analogue à celle que nous avons pu mettre en évidence chez *Ascaris megalocephala*.

C. - RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA TOXICITÉ DES TRÉMATODES

Non toxicité pour le cobaye des extraits trichloracétique ou aqueux de Fasciola hepatica

Nous avons enfin recherché l'existence possible d'une substance toxique analogue à celle d'*Ascaris megalocephala*, chez

un représentant du troisième grand groupe zoologique des Helminthes parasites, celui des Trématodes. Nous avons utilisé pour cela *Fasciola hepatica*, la grande douve du mouton que nous avons prélevée aux abattoirs sur des foies saisis. Nous avons traité les Douves par la même technique qui a été indiquée précédemment pour les Ascaris et les Tœnia, et nous avons ainsi obtenu un extrait trichloracétique qui, isotonisé après dialyse, fut injecté à des cobayes. L'injection de 3 centimètres cubes de cet extrait, quantité correspondant à 1 gr. 50 de vers, ne provoque, chez le cobaye, aucun trouble net. Nous avons vérifié que ce nouvel extrait contenait, comme ceux d'Ascaris et de Moniezia, une forte quantité de glycogène.

Nous avons utilisé alors l'extrait aqueux total de *Fasciola hepatica*, obtenu en broyant au mortier des douves fraîches. Le broyat, additionné d'un poids égal d'eau physiologique, a été centrifugé et le liquide surnageant, de pH 6,4, injecté au cobaye. L'injection intra-cardiaque, de 4 centimètres cubes d'extrait aqueux total, quantité correspondant à 2 grammes de vers, est parfaitement tolérée par le cobaye, qui ne manifeste aucun trouble, ni immédiat, ni tardif. Ces extraits trichloracétiques ou aqueux se comportent, vis-à-vis du cobaye, comme ceux de *Moniezia expansa*.

Ainsi, les différences d'ordre zoologique qui séparent les Nématodes des Cestodes et Trématodes, semblent se poursuivre sur le terrain biologique, tout au moins pour les espèces que nous avons étudiées. L'extension de ces recherches à un plus grand nombre d'espèces différentes, nous permettra seule de confirmer la légitimité de cette généralisation.

HYGIÈNE

ET

PATHOLOGIE EXOTIQUE

Le Service de Santé en campagne au Maroc. L'Ambulance n° 2, pendant les opérations de l'Anti-Atlas en 1934. *Thèse de Bordeaux,* 1934.

Appelé à servir au Maroc, j'ai fait la campagne de l'Anti-Atlas, au titre de médecin auxiliaire d'une ambulance. Au cours de cette campagne, et sous la direction du Médecin-Colonel Besse, j'ai réuni des documents qui constituent mon travail inaugural. Il m'a paru intéressant de relater les conditions de fonctionnement du Service de Santé, au cours d'une expédition coloniale. J'ai insisté tout particulièrement sur les divers problèmes que pose l'hygiène de l'ambulance en pays chauds, et les solutions pratiques qui leur sont données. L'eau est livrée chaque jour à la consommation après stérilisation par le procédé Lambert. Les détritus, reçus dans des poubelles métalliques, sont traités par l'incinération. La lutte contre le péril fécal, dont l'importance est primordiale, dans ces pays, comporte l'aménagement de feuillées fixes désinfectées au chlorure de chaux et de tinettes mobiles vidangées quotidiennement, après désinfection, dans des fosses profondes préparées à cet effet. J'ai pris moi-même une part active à la prophylaxie des maladies pestilentielles et des grandes endémies exotiques par la lutte contre leurs agents vecteurs : puces, rats, poux, moustiques, et par les vaccinations. La campagne antipaludique, instituée du 15 mai au 15 novembre, comporte l'administration de quinine (0,40 ctgr. par jour et par homme), et la création d'équipes sanitaires pour l'exé-

cution des « petites mesures antilarvaires ». Un poste dépouillage réceptionne les malades entrants, car le typhus exanthématique est toujours menaçant dans ces pays, et le Corps médical lui-même lui a payé un lourd tribut. Des foyers endémiques de peste ayant été signalés dans l'Anti-Atlas, une vaccination antipesteuse a été pratiquée sans préjudice des vaccinations réglementaires : jennerienne, antityphoïdique, antidiphtérique, chez les noirs antipneumococcique, et de la vaccination facultative antidysentérique bactérienne. Après avoir subi personnellement cette vaccination antipesteuse, je l'ai pratiquée sur plus de deux cent-cinquante hommes, et n'ai observé que des réactions discrètes. Ces mesures se sont avérées très efficaces, puisque nul cas de peste ou de typhus n'a été à déplorer.

J'ai enfin précisé les conditions générales et les indications des évacuations par avion, et les excellents résultats qui ont été obtenus par ce moyen au cours de la campagne de l'Anti-Atlas.

Quelques considérations sur le « Darmous » (avec X.-J. Dubecq). *La Revue de Stomatologie*, mars 1939.

Depuis quelques années, l'attention a été appelée sur une dystrophie dentaire consécutive à une intoxication fluorée, particulière aux habitants des zones phosphatées.

Au Maroc, si riche en gisements phosphatés, cette affection est connue sous le nom de *darmous*.

Nous avons, dans ce travail, donné un rapide aperçu clinique du *darmous*, et souligné les caractères qui l'opposent à l'intoxication fluorée décrite en Amérique.

VOYAGES D'ÉTUDES

Au cours de voyages successifs dans les pays exotiques, j'ai complété ma documentation scientifique et recueilli un riche matériel d'étude :

a) *Maroc;*

b) *Amérique du Sud* — Brésil; Uruguay; Argentine;

c) *Afrique Occidentale et Afrique Equatoriale.*

a) *Maroc.*

Pendant mon séjour au Maroc, au titre militaire, j'ai eu l'occasion d'étudier et de traiter de nombreux cas de paludisme, de dysenterie amibienne, de bilharziose vésicale, de leishmaniose, etc. J'ai été chargé de m'occuper, durant la campagne de l'Anti-Atlas, de la prophylaxie anti-pesteuse du camp d'aviation de Ben-Sergào : vaccination anti-pesteuse du personnel, examen de rats, de puces.

b) *Amérique du Sud*

Au cours de mon voyage en Amérique du Sud, j'ai pris contact avec la faune ophidienne du Brésil et de la République Argentine, et recueilli sur place les documents se rapportant à la lutte contre l'ophidisme dans ces pays.

c) *Afrique Occidentale et Afrique Equatoriale.*

Auprès des médecins des troupes coloniales, j'ai pu examiner de nombreux malades relevant de la Pathologie exotique : éléphantiasis, maladie du sommeil, lèpre, bilieuse hémoglobinurique, fièvres récurrentes, et ramener un matériel d'études abondant : filaires (loa, onchocerques), spirochètes, glossines, ankylostomes, etc.

Enfin, en qualité de médecin de bord, j'ai été amené à dépister des cas de trachomes, chez des émigrants, et à pratiquer de nombreuses vaccinations.